



39°



CONGRESSO NAZIONALE



REPORT

PARACETAMOLO NELLA INFEZIONE DA CORONAVIRUS: PROCESSO D'APPELLO

SESSIONE DEL 24 NOVEMBRE 2022

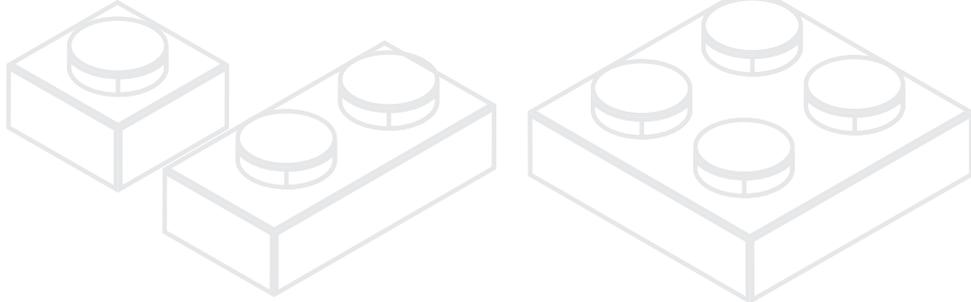
A CURA DI I. GRATAGLIANO

SIMG ATTIVITÀ FORMAZIONE

SIMGLab
SIMULATION LABORATORY



PARACETAMOLO NELLA INFEZIONE DA CORONAVIRUS: PROCESSO D'APPELLO



INTRODUZIONE • DOTT. LORA APRILE

Il paracetamolo è già stato processato per motivi legati alla terapia del dolore, questa volta l'imputato viene processato per l'accusa di aver creato danni nel paziente con COVID-19 ritardandone la guarigione e favorendone il ricovero.

GIUDICE • PROF. FORNASARI

Apri il dibattito e il processo invitando i rispettivi avvocati a prendere la parola



PM • DOTT. LAGOLIO

La vittima del paracetamolo è il paziente con COVID-19 per tramite del consumo di glutazione attraverso un reato complesso e premeditato. Il glutazione è un tripeptide antiossidante presente nell'organismo che agisce proteggendo contro

l'attacco dei radicali liberi dell'ossigeno. Livelli ridotti di glutazione sono correlati con una vasta gamma di condizioni patologiche (es: tossicità da farmaci, alcol) e para-fisiologiche (es: anzianità). Nel caso del COVID-19 sarebbe stato dimostrato che il substrato consumato (glucoso-6P deidrogenasi) e la serina determinino

carenza di glutazione attraverso una carenza di NADPH che è usato dall'enzima glutazione reductasi per ridurre il glutazione ossidato. L'ipotesi è quindi che la carenza di glutazione indotta da paracetamolo sia causa dell'aggravarsi della condizione di COVID-19. Infatti, alti livelli di GSH sono correlati ad una migliore risposta alle infezioni virali.

All'inizio della pandemia alcuni ricercatori francesi avevano creato dei warning sull'uso di alcuni FANS tipo ibuprofene nel paziente con COVID-19 per ipotetica interferenza con i recettori ACE-2 comportanti maggior rischio d'infezioni batteriche. Questo movente ha condizionato i medici nella prescrizione dei FANS e la scelta è caduta sul paracetamolo.



PARACETAMOLO NELLA INFEZIONE DA CORONAVIRUS: PROCESSO D'APPELLO



In uno studio osservazionale retrospettivo pubblicato nel 2021, venivano messi a confronto un piccolo gruppo di pazienti trattati con paracetamolo vs nimesulide/celecoxib ± azitromicina/desametasone/EBPM. L'ospedalizzazione è avvenuta nel 13.2% del primo gruppo vs 1.2% del secondo gruppo; nel primo gruppo il tempo di ricovero è stato anche significativamente maggiore. Tutto questo supporterebbe in maniera inequivocabile la colpevolezza del paracetamolo.

AVVOCATO DIFESA • DOTT. GRATAGLIANO

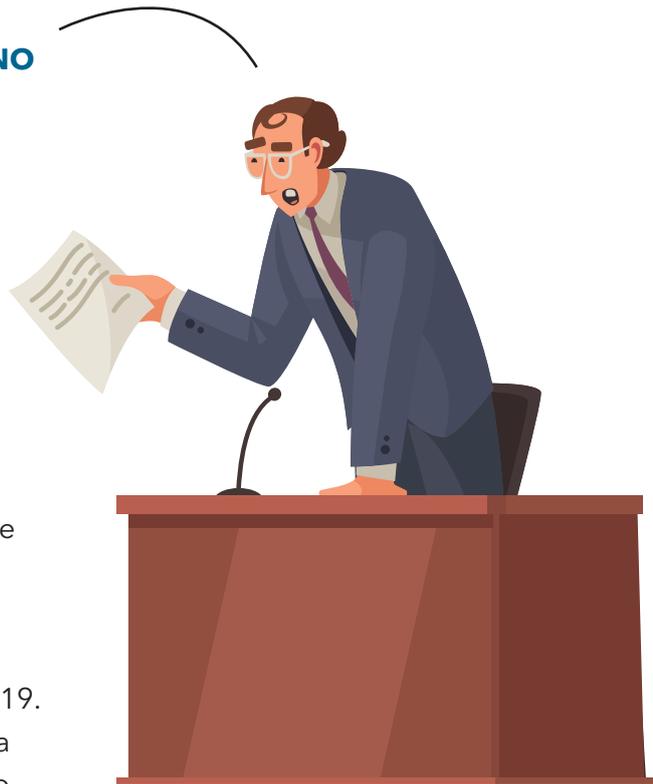
La struttura chimica del paracetamolo, acetaminofene in termini farmacologici, è semplice e apparentemente innocua. Conosciamo ed usiamo tutti i giorni questa sostanza da moltissimi anni per situazioni febbrili ed algiche.

Il paracetamolo ed il suo metabolismo epatico sono talmente ben conosciuti che vengono utilizzati per studi di epatotossicità sperimentale diretta e dose-dipendente. Il sovradosaggio di paracetamolo può portare necrosi epatica acuta e quindi portare il soggetto a trapianto epatico, ma questo avviene con dosi più che doppie rispetto a quelle usate per trattare la febbre da COVID-19.

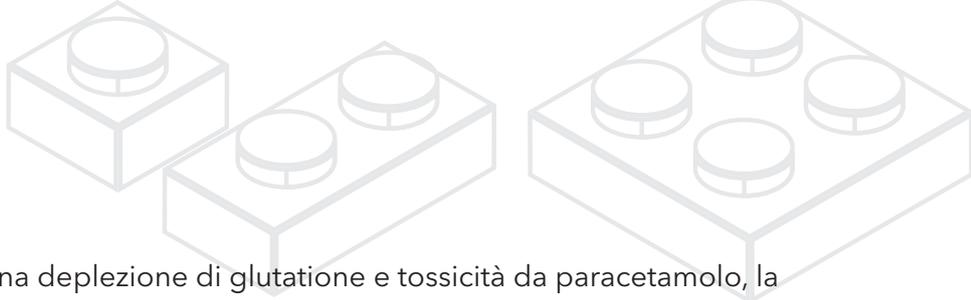
Il meccanismo alla base del danno epatico da paracetamolo ricade sul suo metabolita attivo il parabenzoquinoneimmine (NAPQI) che viene legato in maniera covalente dal gruppo sulfidrilico della cisteina, uno dei 3 amminoacidi costituenti il glutatione, ed accompagnato verso il polo biliare dell'epatocita per essere escreto. Il glutatione viene poi riciclato.

Un eccesso di paracetamolo induce consumo di glutatione e provoca necrosi epatica attraverso il legame di NAPQI in eccesso con la catena respiratoria mitocondriale e quindi produce un blocco respiratorio e scarsa produzione di ATP e di sostanze energetiche. Ma questo avviene quando le concentrazioni di glutatione cellulare scendono sotto 1 $\mu\text{mol/g}$ di fegato.

Tutto questo può avvenire solo nel fegato, sede di metabolismo del glutatione. Il glutatione sistemico e polmonare viene sintetizzato a livello epatico ed immesso in circolo di continuo. Nessuno studio ad oggi ha documentato un consumo di glutatione ridotto nei pazienti con COVID-19 né è stato pensato di somministrare ai pazienti con sospetto consumo di glutatione del glutatione ridotto per via endovenosa o della N-acetilcisteina (precursore) per sopperirne alla ipotetica mancanza.



PARACETAMOLO NELLA INFEZIONE DA CORONAVIRUS: PROCESSO D'APPELLO



Il problema è che di fronte ad una deplezione di glutazione e tossicità da paracetamolo, la carenza di ATP e NADPH rendono difficile l'ingresso in cellula di cisteina somministrata per deficit della pompa legata alla gGT che è ATP dipendente.

PERITO DIFESA • DOTT. LAPI



Non ci sono documentazioni cliniche ma solo pre-cliniche sull'ipotetico danno da paracetamolo. E' tra l'altro complesso e difficile da dimostrare come un farmaco sintomatico, qualunque esso sia, sia potenzialmente causa di aumento o riduzione di ospedalizzazione. Gli studi presentati dall'accusa presentano importanti bias metodologici che inficiano il risultato riportato. In uno studio da noi condotto in SIMG è stato dimostrato che l'entità prescrittiva di paracetamolo, tra l'altro soprattutto a dosi di 500 mg, non è variata tra prima e durante il COVID-19, quindi non si può pensare ad inappropriata prescrittiva.

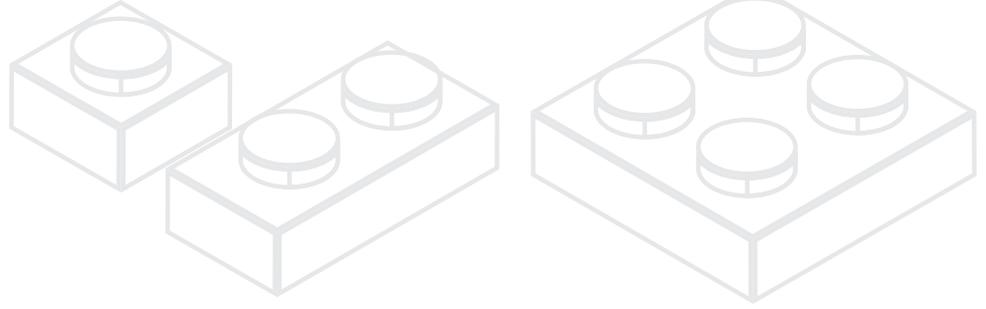
Dai nostri dati non emerge un'associazione tra uso di paracetamolo e ricovero/morte registrati fino a 30 giorni dal primo tampone positivo per infezione da SARS-CoV-2, anzi l'uso tardivo del farmaco in questione era associato a ricovero/decesso. In termini epidemiologici si realizza il cosiddetto protopathic bias non è il farmaco che induce gravità della malattia ma la severità del quadro clinico richiede un intervento farmacologico più intenso.

PRESIDENTE DELLA GIURIA POPOLARE • DOTT. GUERRONI

La giuria ha esaminato le tesi dell'accusa ritenendole nebulose e criticabili, e valutato le controdeduzioni della difesa trovandole molto pertinenti e puntuali. All'unanimità la giuria ha preso la decisione che il fatto non sussiste e che il paracetamolo venga assolto a pieno titolo da tutti i capi di accusa ed in particolare non ha in questi casi depletato i pazienti di glutazione né ha generato eventi avversi responsabili di ricovero e decesso.



PARACETAMOLO NELLA INFEZIONE DA CORONAVIRUS: PROCESSO D'APPELLO



GIUDICE • PROF. FORNASARI

Le conclusioni del processo: le accuse nascono da studi in vitro e non epidemiologici, né della real life.

E' inoltre indiziario anche il presupposto che il COVID-19 consumerebbe glutazione in quanto non ci sono evidenze. La traslazione dal laboratorio alla clinica, la concentrazione alveolare di glutazione non lo ha valutato nessuno. Il processo metabolico del paracetamolo è solo epatico e non polmonare. Il protopathic bias è una considerazione molto interessante, cioè una inversione di causalità.

La richiesta della giuria è accolta. Il paracetamolo è innocente e pienamente abilitato come uso antipiretico ed antalgico.

Questa pubblicazione è stata curata da:

Ignazio Grattagliano

Segretario Regionale SIMG Puglia
Coordinatore attività COVID-19 SIMG
Medico di Medicina Generale SIMG, Bari

SOCIETÀ SCIENTIFICA



SIMG

**Società Italiana di Medicina Generale
e delle Cure Primarie**

Via del Sansovino, 179 - 50142 Firenze

T. 055 700027 - 055 7399199

website: www.simg.it